

# Zur Ätiologie oraler Leukoplakien

Vergleichsstudie von Patienten mit primär präkanzeröser  
Leukoplakie und Probanden einer Kontrollgruppe (1976-1977)

von

Angelika Lohmann

aus

Hof/Saale







Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik  
der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr. med. O. P. Hornstein

---

## Zur Ätiologie oraler Leukoplakien

Vergleichsstudie von Patienten mit primär präkanzeröser  
Leukoplakie und Probanden einer Kontrollgruppe (1976-1977)

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

**Angelika Lohmann**

aus

Hof/Saale

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. O.P. Hornstein

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.1980

Meinen Eltern in  
Dankbarkeit gewidmet



## Inhaltsverzeichnis

|                                                                                 | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 1. Einleitung                                                                   | 2     |
| 2. Übersicht                                                                    | 3     |
| 3. Patienten und Kontrollgut,<br>benutzte Methode                               | 5     |
| 4. Ergebnisse                                                                   | 8     |
| 4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung                                          | 8     |
| 4.2. Häufigkeit und Lokalisation                                                | 8     |
| 4.3. Vergleich von Einflußfaktoren                                              | 9     |
| 4.3.1. Rauchen                                                                  | 9     |
| 4.3.2. Zahnstatus                                                               | 11    |
| 4.3.3. Alkohol                                                                  | 11    |
| 4.3.4. Lichtexpositionen                                                        | 12    |
| 4.3.5. Chem. Dämpfe, Reizgase, Rauch und Staub,<br>Wohnort in Industriegebieten | 13    |
| 4.3.6. Eß- und Trinkgewohnheiten                                                | 13    |
| 4.3.7. Medikamente                                                              | 14    |
| 4.3.8. Allerg. Disposition, frühere Hautkrank-<br>heiten, Allergien             | 14    |
| 4.3.9. Mykologie                                                                | 15    |
| 4.3.10. Diabetes                                                                | 15    |
| 4.4. Vergleich der Faktorenkombinationen                                        | 15    |
| 5. Diskussion                                                                   | 21    |
| 6. Zusammenfassung                                                              | 27    |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## 1. Einleitung

Besonders in letzter Zeit herrscht auf dem Gebiet der Leukoplakieforschung unter namhaften Autoren Uneinigkeit. Dies trifft weniger auf die Erforschung ätiologischer Faktoren, als vielmehr auf Zuordnungsschwierigkeiten, die sich aus der Problematik des Leukoplakiebegriffs ergeben, zu. Auch die 1967 entstandene Definition der WHO kann, trotz einfacher klinischer Anwendbarkeit, nur als eine Orientierungshilfe verstanden werden. Leukoplakie ist danach ein "weißer, nicht abwischbarer, keiner definierten Krankheit zuzuordnender Schleimhautbezirk". In Ergänzung zu dieser, den klinischen Bedürfnissen mehr Rechnung tragenden Begriffsbestimmung, wurde es erforderlich, die Gesamtheit der oralen Leukoplakien in möglichst einfacher Weise zu klassifizieren. So unterscheiden wir zwischen nosogenen und noxigenen Leukoplakien (Leukoplakien im weiteren und Leukoplakien im engeren Sinn). Zu den letzteren gehören sowohl exogen-irritative als auch präkanzeröse Formen, da sie in erster Linie auf eine chronische Einwirkung verschiedener Noxen beruhen und nicht wie bei den nosogenen Leukoplakien als Symptom einer definierten Krankheit aufgefaßt werden.

Die nachfolgende Arbeit befaßt sich mit den präkanzerösen Leukoplakien der Mundschleimhaut. Diese entstehen, wie oben erwähnt, durch Dauer und Intensität fortwirkender Irritation, sowie durch langes Zusammenwirken ätiologischer Einflußfaktoren. Unseren Untersuchungen lag nun die Frage zugrunde, ob sich unter Berücksichtigung möglicher leukoplakiefördernder Faktoren Abweichungen bei Patienten mit Leukoplakiebefall gegenüber einem Vergleichskollektiv gesunder Personen erkennen lassen. Die hier erarbeiteten Informationen sollten auf Multikausalität und Summationseffekte hin untersucht, vermutete Faktoren bestätigt, andere unbekannte neu einbezogen werden.

## 2. Übersicht

Über die Häufigkeit präkanzeröser Leukoplakien gibt es unterschiedliche Angaben. Nach neueren Untersuchungen wird eine Inzidenzrate bis zu 10 % angegeben (4,14,40). Während einige Autoren (2,27) die Ausbreitung und Malignität der präkanzerösen Leukoplakien für unwesentlich halten, haben viele Forscher (4,14,40,51,53) Ergebnisse erbracht, die das Gegenteil eindrucksvoll belegen. Weitergehende Arbeiten, wie die von Burghardt und Seifert (4), befassen sich mit der Frage nach der frühzeitigen Erkennung von Zell- und Gewebsveränderungen. Sind diese Veränderungen reversibel, erfolgt ein Übergang in ein Karzinom (11,17,39,40)? Doch während die Beantwortung dieser Fragen von einer exakten histomorphologischen Analyse abhängt (1,4,40,52), verhält es sich mit den ätiologischen Bedingungen der präkanzerösen Leukoplakien komplizierter.

Bisherige Studien erbrachten eine Anzahl von vermuteten Risikofaktoren, wengleich auch epidemiologische Erhebungen in bestimmten geographischen Regionen und Populationen erhebliche Unterschiede der krebsfördernden Bedingungen aufzeigten.

Zu den konditionierenden Faktoren von präkanzerösen Leukoplakien gehören intensiver chronischer Tabakkonsum (17,40,41,53) - hierzu existieren jedoch auch gegenteilige Resultate (1,8,9,44) -, chronischer Eisenmangel mit sideropenischer Dysphagie (16, 17,38,47), Vitamin- und Proteinmangel, erbliche Disposition, vernachlässigte Mundhygiene, Spätstadium der Syphilis, und andere (17,28,33,40,47,53). Leider konnten diesbezüglich noch keine allgemeingültigen Aussagen gemacht werden.

Als Leukoplakie Ursache wurde auch chronische Candida-infektionen angeschuldigt, da in den oberen Gewebsschichten von oralen Präkanzerosen häufig eine Candida-besiedlung histologisch nachgewiesen wurde (44).

Die ätiologische Bedeutung dieser Befunde wird aber angezweifelt. Eher hält man die sekundäre Candidabesiedlung für einen Ausdruck nachlassender zellulärer Immunabwehr (20). Letztlich wird darauf hingewiesen, daß auch verschiedene nosogene Leukoplakien präkanzerös werden können (19).

Die Ansicht herrscht vor, daß kaum ein einzelner der genannten Faktoren zur Präkanzerose führt. Erst ein Zusammenwirken mehrerer ätiologischer Faktoren verstärkt den Kanzerisierungsprozeß (1,17,38,47,52).

Forschungsergebnisse, die sich diese Frage zum Gegenstand machten, sind äußerst spärlich und lückenhaft, statistische Vergleiche mit Kontrollgut selten oder gar nicht bekannt. So bleiben viele offene Fragen und es gilt Aufklärungsarbeit zu leisten, um Einblicke in die Vielzahl umstrittener oder besser unbekannter Einflußfaktoren zu erhalten.

### 3. Patienten und Kontrollgut, benutzte Methode

Bei dieser Studie handelt es sich um Leukoplakiepatienten, die von Januar 1976 - Januar 1977 in der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen ambulant und stationär aufgenommen, behandelt und nachuntersucht worden sind. Weiterhin wurden, der Zielsetzung entsprechend, eine Kontrollgruppe, die einen relativ breiten Bevölkerungsquerschnitt repräsentierte, dokumentationsgerecht erfaßt. Aus Tabelle 1 geht die Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs hervor.

Tabelle 1. Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs

|                      | Männer | Frauen | Summe |
|----------------------|--------|--------|-------|
| Kontrollen           | 72     | 65     | 137   |
| Leukoplakiepatienten | 41     | 34     | 75    |

Grundlage einer beabsichtigten Gegenüberstellung von Leukoplakieträgern und Kontrollgruppe sollte eine umfangreiche Datenerfassung jedes Beteiligten sein. Zu diesem Zweck wurde, in Zusammenarbeit mit der Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, schon 1974 ein Erhebungsbogen ausgearbeitet. Dieser wurde in den darauffolgenden Jahren ständig ergänzt und erneut überarbeitet. So konnten Mängel und Fehlerquellen aufgrund der neuen Erkenntnisse beseitigt werden.

Der Erhebungsbogen umfaßt:

1. Allgemeines  
(Geschlecht, Mehrling etc.)
  - 1.1. Angaben zur Person  
(Beruf, Hobby, Gewicht etc.)
  - 1.2. Familienanamnese
2. Anamnese
  - 2.1. Allgemeines  
(Magen-, Darmerkr., Leber- und Galleerkrank., Bluterkr., Infektionen, Stoffwechselerkr. etc.)

- 2.2. Arzneimittel  
(Cortisonpräp., Antidiabetika, Analgetika,  
Antibiotika etc.)
- 2.3. Inhalationsnoxen  
(Chemische Dämpfe, Reizgase, Rauch, Wohnort  
in Industriegebieten)
- 2.4. Alkohol-, Eß- und Trinkgewohnheiten  
(Art, Intensität, Einschränkung;  
heiß oder kalt, langsam oder hastig, Vitamine etc.)
3. Diagnostik
  - 3.1. Laborwerte - Foto - Röntgen  
(Blutbild, Gesamteiweiß, Urinstatus, Mykologie,  
Diabetesdiagnostik etc.)
  - 3.2. HNO-Status  
(Befunde der HNO-Klinik)
  - 3.3. Zahnstatus  
(Befunde der Kiefernklinik)
  - 3.4. Befunde - Lichteinflüsse  
(Mundschleimhaut ohne Leukoplakie, senile Elastose,  
Landmannshaut, Präkanzerose etc.)
  - 3.5. Kriterien der Leukoplakie  
(Anzahl, Beurteilung, Lokalisation, Foto etc.)
  - 3.6. Probeexcision - Diagnose  
(PE-Entnahme, histologische Beurteilung)
  - 3.7. Enddiagnosen  
(Mundschleimhaut, Dermatologische Diagnosen,  
Internistische Diagnosen etc.)
4. Therapie
  - 4.1. Therap.- und andere Maßnahmen  
(Beobachtung, Chemo- und Strahlentherapie,  
Vitamin A-Säure etc.)

Da der Umfang des Fragebogens beträchtliche Ausmaße annimmt, möchten wir, nicht zuletzt aus Platzgründen, auf eine Wiedergabe im Detail verzichten.

Bei den Leukoplakiepatienten wurden bekannte Daten zunächst aus den Krankengeschichten auf die Erhebungsbögen übertragen. Die folgenden, mehrmaligen Nachuntersuchungen dienten der Vervollständigung und Präzisierung fehlender oder ungenauer Angaben. Damit war die lückenlose Erfassung eines jeden Patienten garantiert. Der diagnostische Teil des Erhebungsbogens wurde von Ärzten der Dermatologischen Universitätsklinik (Labor, Histologie etc.), der Zahnklinik (Zahnstatus), sowie der HNO-Klinik (HNO-Status) bewertet.

Aufgrund negativer früherer Erfahrungen beim Ausfüllen des Fragebogens durch Patienten (log. Fehler, Verwechslungen etc.), haben wir bei der Kontrollgruppe alle Daten selbst erfragt. Diagnostische Erhebungen wurden dabei, mit Ausnahme der Mykologie und des Zahnstatus, nicht berücksichtigt.

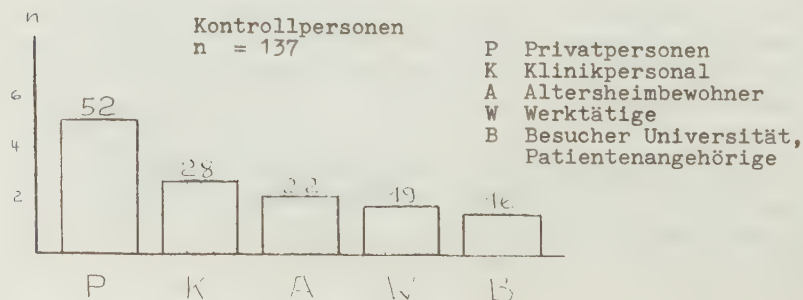
### Zusammensetzung der Kontrollgruppe

Ziel der Bemühungen war es, eine nach Zahl und Zusammensetzung möglichst äquivalente Kontrollgruppe zu erstellen. Das war, in Anbetracht der größeren Häufigkeit oraler Leukoplakien nach dem 40. Lebensjahr, besonders problematisch. Für eine Gegenüberstellung wurden Probanden benötigt, die einen Bevölkerungsquerschnitt repräsentierten. Hierzu boten sich verschiedene Möglichkeiten an.

Den größten Anteil unseres Kollektivs bildeten Privatpersonen, hauptsächlich vertreten durch Bekannte aus Erlangen und Umgebung, sowie durch die städtische Altenbetreuung vermittelte Personen. Neben Werkträgern der Firmen Siemens und Paul Gossen wurden auch Altersheimbewohner des Karl Eichhorn-Heims Nürnberg und der Inneren Mission in Erlangen einbezogen. Letztlich vervollständigten noch eine Zufallsauslese des Personals der Dermatologischen Universitätsklinik und Klinikbesucher das Kollektiv (dazu Abb. 1). An dieser Stelle sei nochmals allen Beteiligten für ihre Unterstützung herzlich gedankt.

Selbstverständlich können Erhebungen dieser Art nicht auslesefrei sein.

Abbildung 1. Zusammensetzung der Kontrollgruppe



#### 4. Ergebnisse

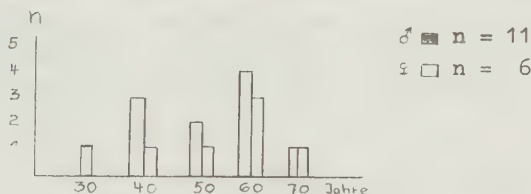
##### Präkanzeröse Leukoplakien

Durch fortwirkende Irritation des Schleimhautepithels, sowie das Zusammenwirken krebserfördernder Bedingungen, können benigne Leukoplakien in Präkanzerosen umgewandelt werden. Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse zusammengestellt, die aus einer Gegenüberstellung des Patientenguts mit einer Kontrollgruppe resultieren. Dabei wurde besonders der Einfluß verschiedener karzinogener Faktoren berücksichtigt.

##### 4.1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Präkanzeröse Leukoplakien wurden bei 11 Männern und 6 Frauen gefunden. Die älteste Patienten war 74 Jahre, der jüngste Patient 35 Jahre alt. Bei den Frauen als auch bei den Männern wurde die höchste Leukoplakiequote im 6. Dezennium gefunden.

Abbildung 2. Altersverteilung getrennt nach Geschlecht



In vier Fällen wurde ein Karzinom auf präkanzeröser Leukoplakie diagnostiziert (3 Männer, 1 Frau).

##### 4.2. Häufigkeit und Lokalisation

Sieben Patienten hatten präkanzeröse Leukoplakien vom Dysplasiegrad 1. Je dreimal wurden Leukoplakien vom Dysplasiegrad 2 (konfluierende Atypie) und Dysplasiegrad 3 (Dyspl. der gesamten Epithelbreite) diagnostiziert. Klinische Sonderformen vom Typ Manganotti konnten zweimal, "gesprengelte" Leukoplakie Pindborg sowie (Leuko-) Erythroplakie je einmal gefunden werden. Von den Karzinomen auf präkanzeröser Leukoplakie gehörten drei zum vorwiegend endophytischen Typ und eine Sonderform zum Ackerman-Ca.

Zu den genannten Leukoplakien ergaben sich die in Tabelle 2 zugeordneten Lokalisationen. Es sei darauf hingewiesen, daß eine Leukoplakieart mehrere Lokalisationen aufweisen konnte.

Tabelle 2. Am häufigsten aufgetretene Lokalisationen

| Diagnosen          | Zunge<br>Rand | Zunge<br>Unters. | Mund-<br>boden | Oberl.<br>Schleim-<br>haut | Unterl.<br>Schlei-<br>-haut | Unterl.<br>Lippen-<br>rot | Harter<br>Gaumen |
|--------------------|---------------|------------------|----------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------|
| Dysplasiegrad 1    | 3             | 3                | 4              | -                          | -                           | 2                         | -                |
| Dysplasiegrad 2    | -             | -                | 2              | -                          | 2                           | -                         | -                |
| Dysplasiegrad 3    | 1             | -                | 1              | 2                          | 2                           | -                         | -                |
| Manganotti         | -             | -                | -              | -                          | 4                           | 4                         | -                |
| Gesprengr. Leuk.   | -             | -                | -              | -                          | -                           | 1                         | -                |
| Erythroplakie      | -             | -                | -              | -                          | -                           | -                         | 2                |
| Endophytisch. Leu. | -             | -                | -              | -                          | 4                           | 4                         | -                |
| Ackerman-Ca        | -             | -                | 1              | -                          | -                           | -                         | -                |

#### 4.3. Vergleich von Einzelfaktoren (Präkanzeröse Leukoplakie-Kontrollen)

Im folgenden Abschnitt wurden diejenigen Faktoren mit einer Kontrollgruppe verglichen, denen man bei der Entstehung einer präkanzerösen Leukoplakie eine bedeutende Rolle beimißt.

##### 4.3.1. Rauchen (Dauer, Intensität)

Der Anteil von Rauchern betrug mit ca. 65 % mehr als die Hälfte aller an präkanzeröser Leukoplakie erkrankter Patienten. In der Kontrollgruppe rauchten annähernd 50 % (68 Personen) aller Probanden. Zunächst wurde untersucht, wie lange und in welchen Mengen Nikotin in beiden Gruppen täglich genossen wurde. Dabei erfolgte die Umrechnung der Raucherqualität nach folgenden Kriterien:

- 1 Stumpfen = 4 Zigaretten
- 1 Zigarre = 5 Zigaretten
- 1 Pfeife = 2 1/2 Zigaretten.

In der Patientengruppe wurde das regelmäßige Rauchen mit durchschnittlich 22 Jahren begonnen. Von diesem Zeitpunkt an bis zur Einschränkung bzw. Änderung der Rauchgewohnheiten

konnten für die Leukoplakieträger Durchschnittswerte von täglich 10 Zigaretten mit Filter und 3 Zigaretten ohne Filter ermittelt werden. Für Pfeifen- und Zigarrenrauchen ergaben sich keine verwertbaren Mengenangaben. Nach der Einschränkung rauchten die Patienten durchschnittlich 9 Zigaretten mit Filter; das Rauchen von Zigaretten ohne Filter wurde eingestellt. Die Bedeutung der Rauchdauer in diesem Zusammenhang werden in den Abbildungen 3a und b aufgezeigt.

Abb. 3a. Zigarettenkonsum der Patienten vor und nach Änderung der Rauchgewohnh.

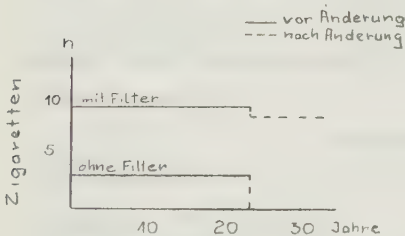
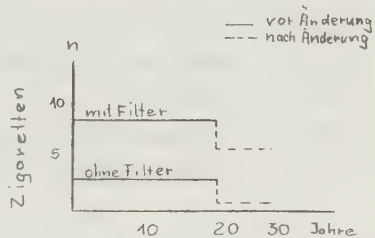


Abb. 3b. Zigarettenkonsum der Probanden vor und nach Änderung der Rauchgewohnh.



Von Rauchbeginn bis zu dessen Einschränkung betrug die Zeitspanne ca. 23 Jahre. Danach ist bis zum Zeitpunkt unserer Erhebungen 10 Jahre lang geraucht worden. Zum Vergleich die Werte aus der Kontrollgruppe: Das Rauchen wurde mit durchschnittlich 19 Jahren begonnen. Ebenfalls 19 Jahre lang sind täglich über 9 Zigaretten mit Filter, 3 Zigaretten ohne Filter sowie eine unwesentliche Anzahl von Zigarren und Pfeifen geraucht worden. Auch hier erfolgte eine Änderung der Rauchgewohnheiten. Danach rauchten die Probanden ca. 10 Jahre lang täglich 6 Zigaretten mit Filter, etwa 1 Zigarette ohne Filter und in etwa die gleiche Anzahl Zigarren und Pfeifen wie vor der Einschränkung. Insgesamt traten beim Vergleich des Kollektivs untereinander keine wesentlichen Differenzen auf. Der unterschiedliche Rauchbeginn bei den Patienten und Probanden wurde durch die verschiedene Rauchdauer in beiden Gruppen wieder ausgeglichen. Ähnlich verhielt es sich mit der Tabakmenge, wo für die Leukoplakieträger ein wesentlich höherer Verbrauch am Tag registriert wurde.

#### 4.3.2. Zahnstatus

Im Zahnbogen wurden die zahnklinischen Daten aus drei Befunden zusammengestellt. Nur eine geringe Anzahl von Daten eigneten sich für einen Vergleich mit der Kontrollgruppe. Von den 17 Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie hatten 41 % (7) ein unversorgtes Lückengebiß. In der Kontrollgruppe waren es 12 % (17). Prothesenträger gab es in beiden Gruppen prozentual gleich viel. Bei 20 % (28) aller Probanden wurden zerstörte und kariöse Zähne festgestellt. Diese Prozentzahl war überwiegend auf den hohen Anteil kariöser Defekte zurückzuführen. Bei den Patienten dagegen waren die zerstörten und kariösen Zähne für die 18 % (3) verantwortlich. Andere Daten ergaben keine wesentlichen Unterschiede.

Tabelle 3. Zahnärztliche Diagnosen.

|                                 | Präkanzeröse<br>Leukoplakien | Kontrollen |
|---------------------------------|------------------------------|------------|
| Unversorgtes Lückengebiß        | 41 % (7)                     | 12 % (17)  |
| Zerstörte Zähne, kariöse Def.   | 18 % (3)                     | 20 % (28)  |
| Prothesen                       | 29 % (5)                     | 29 % (40)  |
| Scharfe Kronenränder            | 6 % (1)                      | 1 % (1)    |
| Druckstellen                    | -                            | 4 % (5)    |
| Lippen-, Wangen- u. Zungenkauen | 6 % (1)                      | 2 % (3)    |

#### 4.3.3. Alkohol (Menge, Intensität)

Von 17 Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie tranken 58 % (10 Patienten) Alkohol. In der Kontrollgruppe waren es 70 % (97 Personen). Anamnestischen Angaben zufolge konnte man zu einem früheren Zeitpunkt (vor ca. 20 Jahren) 30 % der Kontrollpersonen (42 Probanden) als Alkoholkonsumenten registrieren. Auf der Seite der Leukoplakiepatienten waren es in der gleichen Zeitspanne 70 % (12 Patienten) der Betroffenen.

Während in der Kontrollgruppe, unabhängig vom Zeitpunkt, die meisten Personen eine Alkoholmenge bis zu 40g tranken, konnten für den größten Teil der Leukoplakiepatienten eine Menge bis zu 80g und mehr festgestellt werden.

Mit den Trinkgewohnheiten verhielt es sich ähnlich. Kleinere Mengen Alkohol (40g) wurden vom größten Teil der Kontrollpersonen entweder täglich oder in unregelmäßigen Abständen getrunken. Für die Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie dagegen waren tägliche Alkoholmengen von 80g und mehr häufiger. Das gleiche wurde auch bei unregelmäßiger Einnahme von Alkohol beobachtet. Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht dies noch einmal.

Tabelle 4. Übersicht über Trinkgewohnheiten und Alkoholmenge bei präkanzerösen Leukoplakiepatienten und Kontrollpersonen

| Alkoholmenge und<br>Trinkgewohnheit | Präkanzeröse<br>Leukoplakiepat. |        | Kontroll-<br>personen |        |
|-------------------------------------|---------------------------------|--------|-----------------------|--------|
|                                     | heute %                         | früher | heute %               | früher |
| bis 40g tägl.                       | 12                              | 18     | 32                    | 11     |
| bis 80g tägl.                       | 18                              | 12     | 3                     | 2      |
| über 80g tägl.                      | -                               | 18     | -                     | 1      |
| bis 40g unregelm.                   | 6                               | 6      | 31                    | 10     |
| bis 80g unregelm.                   | 24                              | 6      | 4                     | 6      |
| über 80g unregelm.                  | -                               | 12     | 1                     | 2      |

#### 4.3.4. Lichtexposition

Einer Lichtexposition im Freien waren 12 Patienten (71 %) mit präkanzeröser Leukoplakie über eine Zeit von durchschnittlich 24 Jahren ausgesetzt. In der Vergleichsgruppe war der Anteil der Betroffenen mit 39 Personen (29 %) geringer. Die Strahlenbelastung war drei Jahre länger als bei den Patienten. Für die Lichtexpositionen in geschlossenen Räumen und in südlichen Ländern ergaben sich in der Patientengruppe nicht nur höhere Anteile von Betroffenen, sondern auch eine stärkere Belastung und Dauer der Strahleneinwirkung. Siehe dazu Tabelle 5.

Tabelle 5. Lichtexpositionen bei präkanzerösen Leukoplakien und Kontrollpersonen

Folgende Einteilungen wurden verwendet:

1 = 0 - 2 Stunden täglich

2 = 2 - 4 Stunden täglich

3 = > 4 Stunden täglich

| Lichtexpositionen    |   | Präkanzeröse<br>Leukoplakien | % | Kontrollen |
|----------------------|---|------------------------------|---|------------|
| im Freien            | 1 | 18                           |   | 12         |
|                      | 2 | 24                           |   | 12         |
|                      | 3 | 29                           |   | 5          |
| in geschl.<br>Räumen | 1 | 6                            |   | 1          |
|                      | 2 | -                            |   | 1          |
|                      | 3 | 12                           |   | 2          |
| in südl.<br>Ländern  | 1 | 6                            |   | -          |
|                      | 2 | -                            |   | 1          |
|                      | 3 | 12                           |   | 3          |

#### 4.3.5. Rauch/Staub, Chemische Dämpfe, Wohnort in Industriegebieten, Reizgase

Von den 17 Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie war keiner über längere Zeit mit Rauch oder Staub belastet worden. Drei Patienten wohnten durchschnittlich 20 Jahre lang in Industriegebieten. In der Kontrollgruppe waren es fünf Personen über eine Zeitspanne von 17 Jahren.

Mit Reizgasen kamen drei Patienten beruflich in Berührung (5 Kontrollpersonen). Aus der Patientengruppe war nur einer chemischen Dämpfen ausgesetzt (10 Kontrollpersonen).

#### 4.3.6. Eß- und Trinkgewohnheiten

Einige der in folgender Tabelle zum Vergleich zusammengestellten Faktoren weisen Unterschiede auf. Heißes Essen bevorzugten 41 % der Patienten gegenüber 20 % der Probanden. Langsam gegessen wurde von gut zwei Dritteln der Patienten. In der Kontrollgruppe waren es mit 37 % um die Hälfte weniger Personen. Dementsprechend hoch lagen bei den Probanden mit 43 % die Anteile für hastiges Essen.

Tabelle 6. EB- und Trinkgewohnheiten bei präkanzerösen Leukoplakiepatienten und Kontrollpersonen

| EB- und Trink-<br>gewohnheiten | Präkanzeröse<br>Leukoplakien | % | Kontrollen |
|--------------------------------|------------------------------|---|------------|
| Heißes Essen                   | 41                           |   | 20         |
| Scharfes Essen                 | 29                           |   | 25         |
| Langsames Essen                | 77                           |   | 37         |
| Hastiges Essen                 | 24                           |   | 43         |
| Heiße Getränke                 | 24                           |   | 17         |
| Kalte Getränke                 | 18                           |   | 25         |

#### 4.3.7. Medikamente

Es wurden Herz- und Kreislaufmittel, Cortisonpräparate, Analgetika und Schlafmittel miteinander verglichen. Wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist, konnten lediglich für die Einnahme von Analgetika größere Differenzen ermittelt werden.

Tabelle 7. Medikamenteneinnahme von präkanzerösen Leukoplakiepatienten und Kontrollpersonen

| Medikamente           | Präkanzeröse<br>Leukoplakien | % | Kontrollen |
|-----------------------|------------------------------|---|------------|
| Herz- und Kreislaufm. | 59                           |   | 65         |
| Analgetika            | 41                           |   | 21         |
| Cortison              | 6                            |   | 1          |
| Schlafmittel          | 24                           |   | 16         |

#### 4.3.8. Frühere Hautkrankheiten, allergische Disposition und Allergien

Bei anamnestischer Befragung gaben über die Hälfte der Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie an, wegen einer Hauterkrankung schon einmal in ärztlicher Behandlung gewesen zu sein. In der Vergleichsgruppe waren es mit 18 Kontrollpersonen nur 13 % der Probanden. Die anderen Vergleiche zeigten keine ausgeprägten Unterschiede.

Tabelle 8. Frühere Hautkrankheiten, Allergien bei präkanzerösen Leukoplakiepatienten und Kontrollpersonen

|                     | Präkanzeröse<br>Leukoplakien | % | Kontrollen |
|---------------------|------------------------------|---|------------|
| Frühere Hautkrankh. | 53                           |   | 13         |
| Allerg. Disposition | 12                           |   | 7          |
| Allergien           | 24                           |   | 23         |

#### 4.3.9. Mykologie

Die mykologischen Befunde wiesen in beiden Vergleichsgruppen nur geringfügige Abweichungen auf.

Tabelle 9. Mykologische Befunde bei präkanzerösen Leukoplakien und Kontrollpersonen

|                        | Präkanzeröse<br>Leukoplakien | % | Kontrollen |
|------------------------|------------------------------|---|------------|
| Candida albicans       | 18                           |   | 22         |
| Candida species        | 6                            |   | 4          |
| Torul.spec.            | 6                            |   | 3          |
| Andere Pilzinfektionen | -                            |   | -          |

#### 4.3.10. Diabetes

Der Anteil an Diabetikern betrug in der Patientengruppe mit 7 von 17 Fällen 41 %. In der Kontrollgruppe erkrankten 9 Personen an Diabetes. Allerdings wurde dabei nur anamnestisch bekannter Diabetes berücksichtigt.

#### 4.4. Vergleich der Faktorenkombinationen (Präkanzeröse Leukoplakien - Kontrollen)

Nachfolgende Risikofaktoren wurden in einer Tabelle zusammengefaßt und mit der Kontrollgruppe verglichen.

- |                                        |                                  |
|----------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Frühere Hautkrankheiten             | 8. Landmannshaut                 |
| 2. Rauchen                             | 9. Unversorgtes Lückengebiss     |
| 3. Alkohol/früher                      | 10. Lichtexposition im Freien    |
| 4. Diabetes                            | 11. Lichtexpos. in südl. Ländern |
| 5. Analgetika                          | 12. Heißes Essen                 |
| 6. Allergien                           | 13. Scharfes Essen               |
| 7. Krebserkrankungen<br>in der Familie | 14. Wohnort im Industriegebiet   |
|                                        | 15. Reizgase                     |

Tabelle 10. Faktorenzusammenstellung

| Pat.<br>Nr. | Fuhrfahrzeu | Rauchen | Alkohol | Diabetes | Ana-getika | Allergien | Kreisläuf | Lungen | Unversorg | Lückgeb | Leichter | Lichter | Heides | Essen | Scharf | Wohnort | Industrie | Reise | Summe |
|-------------|-------------|---------|---------|----------|------------|-----------|-----------|--------|-----------|---------|----------|---------|--------|-------|--------|---------|-----------|-------|-------|
| 1           | +           | +       | +       | -        | -          | -         | -         | +      | +         | +       | -        | +       | -      | -     | -      | -       | -         | -     | 7     |
| 2           | +           | +       | -       | -        | -          | -         | +         | -      | -         | +       | -        | +       | +      | +     | +      | -       | -         | -     | 7     |
| 3           | -           | +       | +       | -        | +          | +         | -         | -      | -         | +       | -        | -       | -      | -     | -      | -       | +         | +     | 6     |
| 4           | +           | -       | -       | +        | +          | +         | -         | -      | -         | -       | -        | +       | +      | +     | -      | -       | -         | -     | 6     |
| 5           | -           | -       | -       | +        | -          | -         | +         | +      | +         | +       | -        | -       | -      | -     | -      | -       | +         | -     | 6     |
| 6           | +           | -       | +       | -        | +          | -         | +         | -      | -         | -       | -        | -       | -      | -     | -      | -       | -         | -     | 4     |
| 7           | +           | +       | +       | +        | +          | +         | -         | -      | +         | -       | -        | -       | -      | -     | -      | -       | -         | -     | 7     |
| 8           | -           | -       | +       | -        | -          | -         | +         | -      | -         | +       | -        | +       | -      | -     | -      | -       | +         | -     | 5     |
| 9           | -           | -       | +       | +        | -          | -         | -         | -      | -         | +       | -        | -       | -      | -     | -      | -       | -         | -     | 3     |
| 10          | +           | -       | -       | -        | -          | -         | -         | -      | +         | -       | +        | +       | -      | -     | +      | -       | -         | -     | 5     |
| 11          | +           | +       | +       | +        | -          | -         | -         | -      | +         | +       | -        | -       | -      | +     | -      | -       | -         | -     | 7     |
| 12          | -           | +       | -       | +        | +          | -         | -         | -      | -         | -       | -        | -       | -      | -     | -      | -       | -         | -     | 3     |
| 13          | -           | +       | +       | +        | +          | -         | -         | -      | +         | +       | -        | +       | +      | -     | -      | -       | -         | -     | 8     |
| 14          | +           | +       | +       | -        | -          | -         | +         | -      | +         | +       | -        | -       | -      | -     | +      | -       | -         | -     | 7     |
| 15          | +           | +       | +       | -        | -          | -         | -         | +      | -         | +       | +        | +       | +      | -     | -      | -       | -         | -     | 7     |
| 16          | -           | +       | +       | -        | +          | -         | -         | -      | -         | +       | -        | -       | -      | +     | -      | -       | -         | -     | 5     |
| 17          | -           | +       | +       | -        | -          | +         | -         | -      | -         | +       | +        | -       | -      | -     | -      | -       | -         | -     | 5     |

Summe 9 11 12 7 7 4 5 3 7 12 3 7 5 3 3

Die Faktoren wurden daraufhin untersucht, wie häufig sie pro Patient auftraten. In der Tabelle 11 wurden die Ergebnisse mit denen der Kontrollgruppe verglichen.

Tabelle 11. Anzahl der Faktoren pro Person  
(Präkanz.Leukoplakie - Kontrollen)

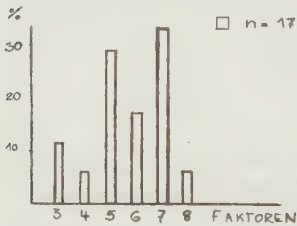
| Anzahl d.<br>Faktoren | Präkanzeröse<br>Leukoplakiepat. | %  | Kontroll-<br>gruppe | %  |
|-----------------------|---------------------------------|----|---------------------|----|
| 0                     | -                               | -  | 5                   | 4  |
| 1                     | -                               | -  | 28                  | 20 |
| 2                     | -                               | -  | 40                  | 29 |
| 3                     | 2                               | 12 | 31                  | 23 |
| 4                     | 1                               | 6  | 19                  | 14 |
| 5                     | 4                               | 30 | 4                   | 3  |
| 6                     | 3                               | 18 | 5                   | 4  |
| 7                     | 6                               | 35 | 4                   | 3  |
| 8                     | 1                               | 6  | 1                   | 1  |
| Summe                 | 17                              |    | Summe 137           |    |

Von den 15 Faktoren waren also höchstens 8 Variable bei einer Person gleichzeitig aufgetreten. Mindestens vier Faktoren und mehr kamen bei ca. 88 % der Leukoplakieträger vor (Kontrollgruppe 24 %).

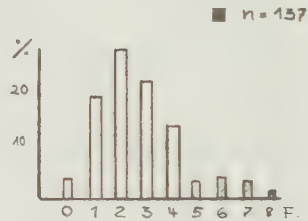
Keinen, bis maximal vier Faktoren gleichzeitig, hatten 72 % der Kontrollgruppe (Leukoplakiepat. ca. 12 %). Siehe auch Abbildung 4a und b.

Abbildung 4. Anzahl der Faktoren

a) pro präkanzerösen  
Leukoplakiepatient



b) pro Kontrollperson



Eine entscheidende Bedeutung kam der Häufung gleicher Faktoren bei verschiedenen Personen zu.

Tabelle 12. Anzahl der Faktoren mit identischer Kombination

|            | Fälle | Mindestanzahl<br>Faktoren | Davon<br>-Mit-<br>Fälle | Identischer<br>Kombination<br>% |
|------------|-------|---------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Patienten  | 14    | 5                         | 3                       | 18                              |
| Anzahl     | 15    | 4                         | 4                       | 24                              |
|            | 17    | 3                         | 7                       | 41                              |
| 17         | 17    | 2                         | 10                      | 59                              |
|            | 17    | 1                         | 12                      | 71                              |
| Kontrollen | 14    | 5                         | 2                       | 1                               |
| Anzahl     | 33    | 4                         | 5                       | 4                               |
|            | 64    | 3                         | 14                      | 10                              |
| 137        | 104   | 2                         | 40                      | 29                              |
|            | 132   | 1                         | 87                      | 64                              |

Von 17 Erkrankten mit jeweils drei Faktoren wiesen also nur 7 Patienten drei gemeinsame Faktoren auf (entspricht ca. 40 % der Patienten). Bei den Kontrollpersonen waren es prozentual weniger. 14 von 64 Probanden zeigten gemeinsam drei gleiche Faktoren (ca. 10 %). Wie Tabelle 12 zeigt, trat eine Häufung von Faktoren mit identischer Kombination im Krankengut stärker auf.

Um diejenigen Faktoren, welche in den Vergleichsgruppen gehäuft auftraten besser zu erfassen, wurden drei Untergruppen mit jeweils fünf Variablen gebildet. In der ersten Risikogruppe befanden sich folgende Faktoren:

Rauchen  
Alkohol  
Diabetes  
Lichtexposition im Freien  
Heißes Essen

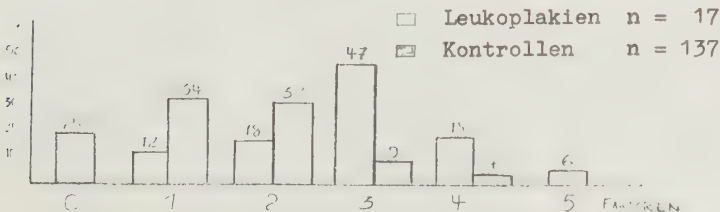
Einen Überblick, wie hoch der jeweilige Anteil an Faktoren ausfiel, gibt Tabelle 13 wieder.

Tabelle 13. Vergleich der Faktoren (Gruppe 1)  
Präkanzeröse Leukoplakien - Kontrollen

| Anzahl<br>Faktoren | Präkanzeröse<br>Leukoplakiepat. | %         | Kontroll-<br>personen | %  |
|--------------------|---------------------------------|-----------|-----------------------|----|
| 0                  | -                               | -         | 28                    | 20 |
| 1                  | 2                               | 12        | 47                    | 34 |
| 2                  | 3                               | 18        | 44                    | 32 |
| 3                  | 8                               | 47        | 13                    | 9  |
| 4                  | 3                               | 18        | 5                     | 4  |
| 5                  | 1                               | 6         | -                     | -  |
| Summe              | 17                              | Summe 137 |                       |    |

Bei zwei Drittel (70 %) aller Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie wurden mindestens drei Faktoren aus der ersten Gruppe nachgewiesen. In der Kontrollgruppe waren es 13 % (18 Personen). Keinen oder höchstens einen von fünf möglichen Faktoren konnte bei 54 % (75 Personen) der Probanden beobachtet werden. Bei den präkanzerösen Patienten waren es ca. 12 %. Siehe auch Abbildung 5.

Abbildung 5. Darstellung der Faktoren in Prozenten  
(Präkanzeröse Leukoplakien - Kontrollen)



Die zweite Risikogruppe wurde aus den Faktoren

Alkohol  
Analgetika  
Reizgase  
Frühere Hautkrankheiten  
Unversorgtes Lückengebiss gebildet.

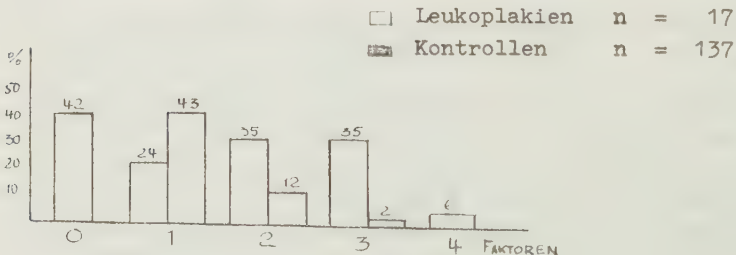
Wie in der ersten Gruppe, wurde auch hier der Anteil von Faktoren im Vergleichsgut errechnet. In Tabelle 14 werden beide Werte gegenübergestellt.

Tabelle 14. Vergleich der Faktoren (Gruppe 2)  
Präkanzeröse Leukoplakie - Kontrollen

| Anzahl<br>Faktoren | Präkanzeröse<br>Leukoplakiepat. | %  | Kontroll-<br>personen | %  |
|--------------------|---------------------------------|----|-----------------------|----|
| 0                  | -                               | -  | 58                    | 42 |
| 1                  | 4                               | 24 | 59                    | 43 |
| 2                  | 6                               | 35 | 17                    | 12 |
| 3                  | 6                               | 35 | 3                     | 2  |
| 4                  | 1                               | 6  | -                     | -  |
| 5                  | -                               | -  | -                     | -  |
| Summe              | 17                              |    | Summe 137             |    |

Von den fünf Variablen der zweiten Gruppe wiesen im Kontrollgut ca. 85 % der Probanden keinen oder nur einen Faktor auf (Leukoplakiepat. 24 %). Bei zwei Drittel aller Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie wurden zwei bis vier Faktoren ermittelt (Kontrollgruppe ca. 15 %). Dazu Abbildung 6.

Abbildung 6. Darstellung der Faktoren in Prozenten  
(Präkanzeröse Leukoplakien - Kontrollen)



Die dritte Risikogruppe umfaßte die Faktoren:

Rauchen  
Alkohol  
Analgetika  
Unversorgtes Lückengebiß  
Scharfes Essen

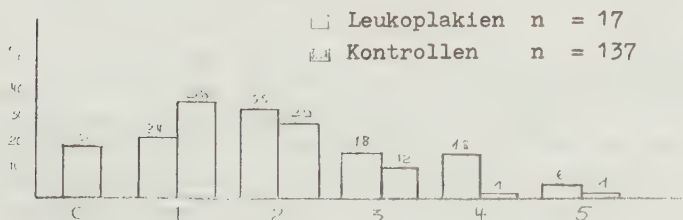
Auftretende Differenzen beim Vergleich mit der Kontrollgruppe wurden in der Tabelle 15 erfaßt.

Tabelle 15. Vergleich der Faktoren (Gruppe 3)  
Präkanzeröse Leukoplakie-Kontrollen

| Anzahl<br>Faktoren | Präkanzeröse<br>Leukoplakiepat. | %  | Kontroll-<br>personen | %  |
|--------------------|---------------------------------|----|-----------------------|----|
| 0                  | -                               | -  | 27                    | 20 |
| 1                  | 4                               | 24 | 52                    | 38 |
| 2                  | 6                               | 35 | 40                    | 29 |
| 3                  | 3                               | 18 | 16                    | 12 |
| 4                  | 3                               | 18 | 1                     | 1  |
| 5                  | 1                               | 6  | 1                     | 1  |
| Summe              |                                 | 17 | Summe 137             |    |

Mindestens drei von fünf Faktoren wiesen ca. 40 % aller Leukoplakiefälle auf. In der Kontrollgruppe waren es 13 % (18 Personen). Wie schon in den anderen Gruppen wurden die meisten Probanden (87 %) mit null bis zwei Faktoren beobachtet. Bei den Leukoplakiepatienten waren es 60 %. Die nachfolgende Abbildung verdeutlicht dies nochmal.

Abbildung 7. Darstellung der Faktoren in Prozenten  
(Präkanzeröse Leukoplakien - Kontrollen)



## 5. Diskussion

Von den aus verschiedenen Populationen bekannten ätiologischen Bedingungen oraler Präkanzerosen und Karzinomen wurden am häufigsten die in Übersicht 1 zusammengestellten erwähnt (18).

### Übersicht 1. Angeschuldigte Ursachen oraler Karzinome und Präkanzerosen

---

Starker chronischer Tabakkonsum  
Chronische Leberschäden und Alkoholismus  
Chronischer Eisenmangel  
Chronische Unterernährung  
Spätstadium der Syphilis  
Chronisch vernachlässigte Zahn- und Parodontalhygiene  
Chronische Candida-Stomatitis  
Erbliche Faktoren (selten)

---

Trotz epidemiologischer Forschung und statistischer Analysen der Ursachen oraler Präkanzerosen beruhen viele angeschuldigte Faktoren mehr oder minder auf Hypothesen (12,51). O.P. Hornstein und andere (17,40,52) vermuten noch mehr, bisher wenig beachtete, ätiologische Einflußfaktoren. Für diese Annahme fanden sich bei unserem Gesamtkollektiv einige Hinweise. Viele Autoren (8,17,47,53) glauben, daß nur ausnahmsweise ein einziger disponierender Faktor den Kanzerisierungsprozeß fördert. Meistens soll die Summation verschiedener, chronisch einwirkender Variabler eine präkanzeröse Leukoplakie hervorrufen. Mit dieser Frage beschäftigten wir uns bei der Gegenüberstellung beider Kollektive.

Zunächst wurde wegen der großen Bedeutung bei der Entstehung oraler Präkanzerosen, vor allem die Dauer und Intensität des Rauchens bei Patienten und Probanden unserer Studie untersucht. Insgesamt traten beim Vergleich der Kollektive untereinander keine wesentlichen Differenzen auf. Bei den Leukoplakieträgern und Kontrollpersonen war sowohl der unterschiedliche Rauchbeginn als auch die verschiedene Rauchdauer unbedeutend.

Ähnlich verhielt es sich mit der Tabakmenge, wo für die Patienten ein unwesentlich höherer Verbrauch am Tag registriert wurde. Lediglich der Gesamtanteil von Rauchern war bei den Leukoplakieerkrankten mit 65 % höher als bei den Kontrollpersonen (50 %). Das entspricht in etwa korrelationsstatistischen Aussagen anderer Autoren (25,38,41). Allerdings sind auch gegenteilige Resultate in der Literatur beschrieben worden. So sind von Bánóczy und Sugar (1) bei vergleichenden Studien von Rauchern und Nichtrauchern mit Leukoplakien ein höherer Anteil Nichtraucher bei präkanzerösen Leukoplakien gefunden worden. Andere Autoren berichten ähnliches (8, 44). Trotzdem ist die ko-karzinogene Bedeutung des Tabaks bei der Entstehung oraler Präkanzerosen im Schrifttum kaum umstritten (38,47).

Für den häufig beschriebenen Zusammenhang zwischen Alkohol und präkanzeröser Leukoplakie gibt es nach Durchsicht verfügbarer Literatur noch keine sicheren Beweise. Es wurde aber von mehreren Forschern (1,47,53) eine bemerkenswerte Anhäufung von Leukoplakiepatienten mit chronischem Alkoholabusus registriert. Das würde auch der allgemeinen Auffassung einer Entstehung von Präkanzerosen durch langanhaltende chronische Reize entsprechen.

Unsere Untersuchungen ergaben, daß 70 % der Kontrollpersonen Alkohol tranken. Bei den Patienten waren es 58 %. Zu einem früheren Zeitpunkt (vor ca. 20 Jahren) wurde auf der Seite der Leukoplakiepatienten mit 70 % Alkoholkonsum ein anderer Trend beobachtet. Für die Kontrollpersonen registrierte man in der gleichen Zeitspanne weniger Alkohol (30 %). Möglicherweise läßt sich die Differenz bei den Patienten durch die fortschreitende Krankheit und der damit zusammenhängenden Behandlung bzw. Beratung erklären.

In der Kontrollgruppe wurde, ob zu einem früheren oder zu einem späteren Zeitpunkt, von den meisten Personen eine Alkoholmenge bis zu 40g getrunken. Dagegen trank der größte Teil der Leukoplakiepatienten eine Menge bis zu 80g Alkohol und auch mehr. Mit den Trinkgewohnheiten

verhielt es sich ähnlich. Von Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie trank der größere Anteil täglich über 40g Alkohol, in der Kontrollgruppe wurden von den meisten Personen kleinere Mengen Alkohol täglich, also höchstens bis zu 40g getrunken.

Neben Rauchen und Alkohol erzeugen chronische mechanische Irritationen charakteristische Veränderungen an der Mundschleimhaut, die je nach Dauer als Präkanzerosen imponieren können. Andreas Hobaek (16) stellte bei Untersuchungen in einem norwegischen Radiumkrankenhaus fest, daß Patienten mit guter Mundhygiene und versorgten Zähnen seltener an präkanzeröser Leukoplakie erkrankten. Er beobachtete weiter, daß von 70 Leukoplakieträgern 81 % entweder kariöse Zähne, vernachlässigte Mundhygiene oder schlecht sitzende Prothesen aufwiesen. Andere Autoren (12, 24) fanden bei ihren Patienten eine hohe Beteiligung von Prothesenträgern.

Bei Untersuchungen an unserem Gesamtkollektiv wiesen 41 % aller Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie ein unverborgtes Lückengebiß auf (Kontrollgruppe 12 %). Ein weiterer Vergleich zahnklinischer Daten ergab bei der Gegenüberstellung nur geringfügige Differenzen. Zahnprothesen trugen 29 % der Patienten als auch der Kontrollpersonen.

Auf die Bedeutung von Pilzbefall bei Präkanzerosen wiesen besonders in jüngster Zeit einige Autoren (6,7,25,40,46) hin. Bei Burkhardt und Seifert (4) nahm der Anteil der candidabefallenen Leukoplakien mit dem Dysplasiegrad deutlich zu, was die Autoren dazu bewog, der Candidabesiedlung eine diagnostische Bedeutung beizumessen.

Andere Forscher (51) sind der Meinung, daß Candida besonders dort auftritt, wo ein pathologischer Prozeß bereits existiert. Renstrup (43) schließlich wies bei 61 % ihrer gesprengelten Leukoplakien histologisch Candida-Keime nach.

Die mykologischen Befunde unserer Vergleichspersonen waren nicht eindeutig zu verwerten. 18 % der Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie wiesen einen Pilzbefall mit *Candida albicans* auf. Dem standen 22 % aus der Kontrollgruppe gegenüber. Während die Befunde bei den Präkanzerosen in etwa mit Studien von Renstrup (43) sowie von Bánóczy und Sugár (1) übereinstimmten, war die hohe Beteiligung bei den Kontrollpersonen fast ausschließlich auf Candida-Befall bei Altersheimbewohner zurückzuführen.

Es wird nicht selten darauf hingewiesen, daß noch mehr, bisher jedoch unbekannte ätiologische Einflußfaktoren für die Entstehung von präkanzerösen Leukoplakien verantwortlich zu machen sind. Wir nahmen bei unseren Untersuchungen darauf Bezug, und verglichen die Häufigkeit möglicher Risikofaktoren bei Patienten und Probanden. Dabei fiel zunächst, wie im amerikanischen Schrifttum schon beobachtet, eine erhöhte Lichtexposition bei den Präkanzerosefällen auf, wobei vor allen Dingen der Lokalisation, insbesondere Erkrankungen der Unterlippe, eine bedeutende Rolle zukommt. Bemerkenswert war dabei nicht nur ein höherer Anteil Betroffener, sondern auch die stärkere Strahlenbelastung dieses Personenkreises.

Wie in Übersicht 1 schon aufgeführt, zählt chronische Unterernährung (Vitamin- und Proteinmangel) mit zu den angeschuldigten Ursachen oraler Präkanzerosen. Wie verhält es sich aber mit Ess- und Trinkgewohnheiten als Einflußfaktoren? Nur wenige Autoren (4, 17, 47) sind der Meinung, daß heißes und scharfes Essen über einen langen Zeitraum die oralen Schleimhäute schädigt und somit als Noxe eine ähnliche Bedeutung wie Tabak und Alkohol gewinnen könnte.

Unsere Untersuchungen erbrachten für die Einflußgrößen "heißes und scharfes Essen", sowie "heißes Trinken" auf Seiten der Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie einen höheren Anteil von Beteiligten als für die Kontrollpersonen. Weiterhin wurde zwischen "hastigem und langsamen Essen" unterschieden, wobei 76 % der Patienten angaben, meistens langsam zu essen (Probanden 37 %).

Lediglich kalte Getränke wurden von den Kontrollpersonen geringfügig mehr getrunken.

Inwieweit sich die verstärkte medikamentöse Therapie auf Mundschleimhauterkrankungen auswirkt, ist noch so gut wie unbekannt. Im Gesamtkollektiv wurde eine Reihe von Medikamenten regelmäßig eingenommen. Der Vergleich von Medikamentendosen bei Patienten und Probanden ergab, mit Ausnahme der Analgetika, keine aussagekräftigen Differenzen. Schmerzmittel wurden von den Leukoplakieträgern doppelt so häufig verwendet wie von den Kontrollpersonen. Insgesamt war dieses Resultat für weiterführende Überlegungen kaum geeignet. Man wird erst über Langzeitstudien den Einfluß von Medikamenten auf orale Präkanzerosen beurteilen können.

Der Bedeutung von Dispositionen wird heute bei jeder Krebsanamnese Rechnung getragen. Die Rolle der Krankheitsbereitschaft oraler Präkanzerosen und Karzinome beschrieb, unter anderen, auch Silverman (52). Er fand, daß 14 von 98 Patienten mit benigner Leukoplakie früher ein Karzinom aufwiesen (9 intraoral, 5 extraoral). Von 7 Patienten mit maligner Leukoplakie hatten 4 ein Karzinom (3 intraoral, 1 intra- und extraoral).

In unserer Vergleichsgruppe hatten ca. 30 % der Patienten einen Krebskranken in der Familie, in der Kontrollgruppe waren es geringfügig mehr (36 %). Außerdem fanden wir bei über 50 % der Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie eine frühere Hauterkrankung (Kontrollgruppe 13 %).

Für die seropositive Lues latens, die im Schrifttum immer wieder als Ursache benannt wurde, ergaben sich bei unserem Gesamtkollektiv keine Vergleichswerte.

Bei der Durchsicht der Literatur gehen die Ansichten der meisten Autoren (17,38,47,53), was die ätiologischen Bedingungen von Präkanzerosen und Karzinomen betrifft, in einem Punkt weitgehendst konform. Es ist die Annahme, daß erst das Zusammenwirken mehrerer Faktoren den Kanzerisie-

rungsprozeß fördern. Diese Summationstheorie beruht auf Beobachtungen einiger Forscher (1,40,53), die bei Untersuchungen an Patienten ein gehäuftes Auftreten bestimmter Risikofaktoren feststellten. Leider besteht noch zu wenig Einblick in die ko-karzinogenen Kombinationen der verschiedenen Faktoren. So wird deren Aufklärung zum zentralen Thema der epidemiologischen Forschung.

Durch gezielte Anamnesen, sowie Einbeziehung relevanter klinischer Untersuchungsdaten, konnten eine Reihe von Variablen gefunden werden, die möglicherweise an der Entstehung von präkanzerösen Leukoplakien beteiligt sind. Bei einem Vergleich unseres Gesamtkollektivs fiel die höhere Anzahl der Risikofaktoren pro Patient gegenüber den Kontrollpersonen auf. Noch wichtiger war die Feststellung, daß auch die Zahl der gemeinsam auftretenden Faktoren in der Leukoplakiegruppe prozentual weit höher lag als bei den Probanden. Um diejenigen Faktoren, welche in den Vergleichsgruppen gehäuft auftraten besser zu erfassen, wurden drei Untergruppen mit jeweils fünf Variablen gebildet. Als Beispiel seien die in der dritten Risikogruppe aufgestellten Faktoren genannt:

Rauchen

Alkohol

Analgetika

Unversorgtes Lückengebiß

Scharfes Essen

Dabei wurde beobachtet, daß ein Zusammenwirken schon disponierter Faktoren, wie erwartet, das Risiko, was das Auftreten einer präkanzerösen Leukoplakie betrifft, erheblich ansteigen läßt. So wiesen ca. 40 % aller Leukoplakiefälle mindestens drei von fünf möglichen Faktoren der obigen Gruppe auf (Kontrollgruppe 13 %). Über zwei Drittel der Probanden hatten also nur null oder höchstens zwei Faktoren der dritten Risikogruppe.

Diese, im Vergleich der Kollektive gewonnenen Ergebnisse, bestätigen bereits geäußerte Vermutungen über die multifaktoriellen Ursachen präkanzeröser Leukoplakien. Darüber hinaus geben sie Hinweise auf einen begrenzten Pool von Risikofaktoren, die, wie in unserem Fall in bestimmten Gruppen kombiniert, eine besondere Gefahr für das Auftreten einer präkanzerösen Leukoplakie darstellen.

## 6. Zusammenfassung

Der Einfluß der verschiedenen karzinogenen Faktoren auf die Entstehung von Präkanzerosen der Mundhöhle ist erst lückenhaft erforscht. Meistens wurden bei Untersuchungen zur Ätiologie oraler Leukoplakien nur solitäre Einflußfaktoren (z.B. Rauchen, Alkohol etc.) berücksichtigt.

Die vorliegenden Untersuchungen geben Aufschluß über die schwierige Analyse der multifaktoriellen Ursachen präkanzeröser Leukoplakien. Wesentlichstes Element war dabei ein Vergleich zwischen Patienten mit Leukoplakiebefall und einem Kollektiv gesunder Personen.

Neben Erkenntnissen über Alters- und Geschlechtsverteilung, der Diagnosen sowie der häufigsten Lokalisationen präkanzeröser Leukoplakien, wurden Informationen über die wichtigsten ätiologischen Faktoren gewonnen.

Die aus dem Vergleich resultierenden Ergebnisse seien noch einmal knapp zusammengefaßt.

1. Präkanzeröse Leukoplakien wurden bei 11 Männern und 6 Frauen gefunden. Die älteste Patientin war 74 Jahre, der jüngste Patient 35 Jahre alt. Bei den Frauen als auch bei den Männern wurde die höchste Leukoplakiequote im 6. Dezennium beobachtet.

Sieben Patienten hatten präkanzeröse Leukoplakien vom Dysplasiegrad 1, je dreimal wurden Leukoplakien vom Dysplasiegrad 2 und Dysplasiegrad 3 diagnostiziert. Klinische Sonderformen vom Typ Manganotti (Unterlippe) konnten zweimal, "gesprengelte" Leukoplakie Pindborg sowie (Leuko-) Erythroplakie je einmal gefunden werden.

2. Faktoren, denen man bei der Entstehung einer präkanzerösen Leukoplakie eine bedeutende Rolle beimißt, wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Von 15 Einzelfaktoren konnte man 12 Variable beobachten, die häufiger bei Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie auftraten als bei den Vergleichspersonen. Zwei angeschuldigte Faktoren waren in beiden Kollektiven gleich häufig vertreten, einer kam auf der Seite der Probanden öfter vor.
3. Rauchen und präkanzeröse Leukoplakie  
Abgesehen von einem höheren Gesamtanteil an Rauchern (65 %) bei Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie (Kontrollpersonen 50 %), traten bei einer Gegenüberstellung der Kollektive keine wesentlichen Differenzen auf. Dazu Abbildung 3a, b.
4. Alkohol und präkanzeröse Leukoplakie  
Während in der Kontrollgruppe, unabhängig vom Zeitpunkt, die meisten Personen eine Alkoholmenge bis zu 40g tranken, konnte für den größten Teil der Leukoplakiepatienten eine Menge bis zu 80g und mehr festgestellt werden. Mit den Trinkgewohnheiten verhielt es sich ähnlich (Tabelle 4).
5. Lichtexposition und präkanzeröse Leukoplakie  
Einer Lichtexposition im Freien waren 12 Patienten (71 %) mit präkanzeröser Leukoplakie über eine Zeit von durchschnittlich 24 Jahren ausgesetzt. Hierbei spielte die Lokalisation (Unterlippe) eine nicht unbedeutende Rolle. In der Vergleichsgruppe war der Anteil der Betroffenen mit 39 Personen (29 %) geringer. Für die Lichtexposition in geschlossenen Räumen und in südlichen Ländern ergaben sich in der Patientengruppe nicht nur höhere Anteile von Betroffenen, sondern auch eine stärkere Belastung und Dauer der Strahleneinwirkung. Siehe dazu Tabelle 5.

6. Für die seropositive Lues latus, die im Schrifttum immer wieder als Ursache genannt wurde, ergaben sich bei unserem Gesamtkollektiv keine Vergleichswerte.
7. Wichtigstes Element der Studie war der Nachweis multifaktorieller Einflüsse bei der Entstehung von präkanzeröser Leukoplakie.

So konnte bei einem Vergleich unseres Gesamtkollektivs eine höhere Anzahl von Risikofaktoren pro Patient gegenüber den Kontrollpersonen ermittelt werden. Mindestens vier Faktoren und mehr kamen bei ca. 88 % der Patienten vor (Kontrollen 24 %).

Von noch größerer Bedeutung war die Feststellung, daß auch die Zahl der gemeinsam auftretenden Faktoren in der Leukoplakiegruppe prozentual weit höher lag als bei den Probanden. Bei 24 % der Patienten sind zum Beispiel vier gleiche Einflußfaktoren nachgewiesen worden. In der Kontrollgruppe dagegen waren es nur 4 % aller Personen.

Letztlich konnte beobachtet werden, daß bei einer Gegenüberstellung besonders disponierter Faktorengruppen auf der Seite der Patienten mit präkanzeröser Leukoplakie eine vermehrte Anhäufung von Variablen gegenüber Probanden auftrat. Während zwei Drittel aller Leukoplakiefälle von fünf möglichen mindestens drei Einflußfaktoren aufwiesen, wurden bei der größten Anzahl der Kontrollpersonen kein oder maximal ein Faktor beobachtet (Tabelle 13,14,15).

### Literaturverzeichnis

1. Bánóczy, J., and Sugár, L.: Longitudinal studies in oral leukoplakias. J. oral Path. 1,265 (1972)
2. Bernier, J.L.: The management of oral disease. St. Louis, Mosley a. Co. (1955)
3. Bradfield, J.G.R.: Nature. 167,40 (1951)
4. Burkhardt, A., und Seifert, G.: Morphologische Klassifikation der oralen Leukoplakien. Dtsch. med. Wschr. 102, 223-229 (1977)
5. Calm, L.R., Eisenbud, L., Blake, M.: Histochemical analysis of white lesions of the mouth. I. Analysis of glycogen content. Oral Surg. 15,458 (1962)
6. Cawson, R.A., Lehner, T.: Chronic hyperplastic candidiasis - candidal leukoplakia. Brit.J.Derm. 80,9. (1968)
7. Cawson, R.A.: Chronic oral candidiasis and leukoplakia. Oral Surg. 22,582 (1966)
8. Einhorn, J., and Wersäll, J.: Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. Cancer 20,2189-2193 (1967)
9. Einhorn, J., and Wersäll, J.: Oral carcinoma in cases of leukoplakia of the oral mucosa. Acta Otolaryngol. Suppl. 224,20 (1966)
10. Fasske, E., Hahn, W., Morgenroth, K., Themann, H.: Die formale und kausale Genese der Leukoplakia oris. Z. Haut- u. Geschl.-kr. 26,339 (1959)
11. Fasske, E., Morgenroth, K.: Pathologische Histologie der Mundhöhle. Hirzel: Leipzig (1964)
12. Greither, A.: Leukoplakie der Lippen und der Mundschleimhaut. Dtsch. Zahnärztl. Zschr. 25, 961-964 (1970)
13. Greither, A.: Die Einteilung der Leukoplakien. Arch. klin.exp. Derm. 227, 798 (1966)
14. Hellinger, M.J., Karpas, M.Ch., Sellers, W.: A clinic-pathologic correlation of oral white lesions. Study of forty-five cases. Oral Surg. 16,1365 (1963)
15. Hertz, J.: Oral premalignancy. Problems of early diagnosis. Oral Surg. 14, 515 (1961)

16. Hobaek, A.: Leukoplakia oris.  
Acta odont. Scandinavia 7,61 (1946)
17. Hornstein, O.P.: Orale Leukoplakien. 1. Klassifikation.  
Differentialdiagnose, ätiologische Bedingungen  
der Kanzerisierung. Prognose.  
Dtsch. zahnärztl.Z. 32, 497 (1977)
18. Hornstein, O.P.: Entzündliche und systemische Reaktionen  
in der Mundschleimhaut.  
Arch.Oto-Rhino-Laryng. 213, 287 (1976)
19. Hornstein, O.P.: Klinik, Ätiologie und Therapie der  
oralen Leukoplakien  
Der Hautarzt 30, 40-50 (1979)
20. Hornstein, O.P.: Leukoplakien der Mundschleimhaut.  
Zbl. Haut- u. Geschlechtskr. 139,1-7 (1977)
21. Keller, A.Z.: Cellular types, survival, race nativity,  
occupations, habits and associated diseases  
in the pathogenesis of lip cancers.  
Am.J. Epidemiol. 91, 486 (1970)
22. Krainz, W. und Kumer, L.: Über eine Raucherleukokera-  
tose des Gaumens.  
Archiv f.Derm. u. Syph. 168, 223 (1933)
23. Langer, E.: Morphologie des Mundhöhlenkarzinoms.  
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie.  
Ein Jahrbuch, Bd. 13. G. Thieme Vlg. Stuttgart  
(1968)
24. Langer, H.: Die Einwirkung von Plattenprothesen auf  
die Mundschleimhaut.  
Zahnärztl. Rdsch. 65, 107 (1956)
25. Lehner, T.: Immunopathology of oral leukoplakia.  
Brit.J. Cancer 24, 442 (1970)
26. Lewis, A. Budner: Effects of smoking on the oral  
mucosa.  
Oral Surg., Oral Med. 8, Oral Path. 8, 1026  
(1955)
27. Mathis, H.: Die gutartigen Geschwülste der Mundhöhle.  
Barth (1953)
28. Matras, H.: Zur Leukoplakie der Mundschleimhaut.  
Zahnärztl. Rdsch. 10, 451 (1969)
29. Melcer, N.: Präkanzerosen und primäre Krebse der Haut.  
Vlg. d. Ungarischen Akademie d.Wiss. Budapest  
(1961)
30. Metha, F.S., Daftary, K.D., Shroff, C.B., Sanghvi, D.L.:  
Clinical and histologic study of oral leuko-  
plakia in relation to habits.  
Oral Surg. 28,372 (1969)

31. Metha, F.S., Gupta, C.P., Daftary, K.D., Pindborg, J.J., Choksi, K.S.: An epidemiologic study of oral cancer and precancerous conditions among 101761 Villagers in Maharashtra. India. Int. J. Cancer 10, 134 (1972)
32. Metha, F.S., Pindborg, J.J., Gupta, P.C., and Daftary, D.K.: Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50915 villagers in India. Cancer 24, 832 (1969)
33. Metha, F.S., Pindborg, J.J., and Hamner, J.E.: Oral cancer and precancerous conditions in India. Munksgaard, Copenhagen (1971)
34. Metha, F.S., Sanjana, M.K., Shroff, B.C., and Doctor, R.C.: Incidence of leukoplakia among pan (betel leaf) chewers and "bidi" smokers. A study of a sample survey. Ind. J.med. Res. 49, 393 (1961)
35. Metha, F.S., Shroff, B.C., Gupta, P.D., and Daftary, D.K.: Oral leukoplakia in relation of tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policemen. Oral Surg. 34, 426 (1972).
36. Pindborg, J.J.: Atlas der Erkrankungen der Mundschleimhaut. Hauser. München (1969)
37. Pindborg, J.J.: Oral cancer from an international point of view. J. Canad.dent.Ass. 31,219 (1965)
38. Pindborg, J.J.: Oral leukoplakia. Austral.dent.J. 16,83 (1971)
39. Pindborg, J.J., Jolst, O., Renstrup, G., and Roed-Petersen, B.: Studies in oral leukoplakia: A preliminary report on the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. J.Am.dent.Ass. 76, 767 (1968)
40. Pindborg, J.J., Renstrup, G., Paulsen, H.E., Silverman, S.: Studies in oral leukoplakia, V. Clinical and histological signs of malignancy. Acta odont. scand. 21,407 (1963)
41. Pindborg, J.J., Roed-Petersen, B., and Renstrup, G.: Role of smoking in floor of the mouth leukoplakias. J.oral Path. 1,22 (1972)
42. Renstrup, G.: Histopathology of oral leukoplakia: Acta path. microbiol.scand. 51 Suppl. 144, 113 (1961)

43. Renstrup, G.: Leukoplakia of the oral Cavity.  
Acta Odont. Scand. 16, 99-111 (1958)
44. Roed-Petersen, B.: Cancer development in oral leukoplakia. Follow-up study of 331 patients.  
J.dent.Res. 50, 711 (1971)
45. Roed-Petersen, B., Bánóczy, J., and Pindborg, J.J.:  
Smoking habits and histological characteristics  
of oral leukoplakias in Denmark and Hungary.  
Brit.J.Cancer 28, 575 (1973)
46. Roed-Petersen, B., Renstrup, G., and Pindborg, J.J.:  
Candida in oral leukoplakia.  
A clinical, histologic and exfoliative cytologic  
study.  
Scand.J.dent. Res. 78, 323 (1970)
47. Rotter, W.: Zur speziellen Pathologie der Tumoren der  
Mundhöhle.  
Dtsch.Zahnärztl. Zschr. 12, 161 (1957)
48. Rotter, W., und Lapp, H.: Pathologische Anatomie des  
Mundhöhlenbereiches. Handb. Zahnheilk. Bd. I.  
München: Urban u. Schwarzenbg. 1958
49. Schuermann, H., Greither, A., und Hornstein, O.P.:  
Krankheiten der Mundschleimhaut und der Lippen.  
3. Aufl. Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-  
Wien S. 226 (1966)
50. Schwartz, L.D.: Stomatitis nicotina of the palate.  
Oral Surg. 20, 306 (1965)
51. Shklar, G.: The precancerous oral lesions.  
Oral Surg. 20, 58-70 (1965)
52. Silverman, S., and Rozen, R.D.: Observations on the  
clinical characteristics and natural history  
of oral leukoplakia.  
J.Am.dent.Ass. 76, 772 (1968)
53. Sugár, L., and Bánóczy, J.: Untersuchungen bei Präkan-  
zerosen der Mundschleimhaut.  
Dtsch.Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 30, 132  
(1959)
54. Tappeiner, S.: Über tabakbedingte Leukokeratosen des  
Gaumens.  
Arch. Derm.Syph. 181, 173 (1940)

Für die Überlassung des Themas möchte ich mich  
bei Prof. O.P. Hornstein sehr herzlich bedanken.

Herrn Schönberger gilt mein besonderer Dank für  
seine tatkräftige technische Hilfe.



## LEBENS LAUF

### Persönliche Daten:

Name: Angelika Sabine Lohmann, geb. Paul  
geboren: 21.1.1952 in Hof/Saale  
Eltern: Arnd Paul, Postamtsrat a.D.  
Luise Paul, geb. Rausch  
Konfession: evangelisch  
Familienstand: verheiratet seit dem 15.4.1977  
Ehemann: Christoph Lohmann, Arzt

### Ausbildungsdaten:

Schule: Sigena-Gymnasium Nürnberg mit  
Abschluß der Hochschulreife im  
Juni 1972  
Studium: 1) im WS 72/73 Studium der Erziehungs-  
wissenschaften an der Universität  
Erlangen-Nürnberg  
2) ab SS 73 Studium der Humanmedizin  
an der Universität Erlangen-  
Nürnberg  
Staatsexamen: im April 1980 ärztliche Prüfung

Erlangen, den 5. Mai 1980

*Angelika Lohmann*





